

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

П. ВУНДЕР и И. ИВАНОВА

**ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДИНА НА СКОРОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ  
МЕТАМОРФОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,  
РАНЕЕ ИЗМЕНЕННОЙ МЕТИЛТИОУРАЦИЛОМ**

*(Представлено академиком Л. А. Орбели 5 IV 1949)*

Как известно, введение тиомочевины и ее производных вызывает у многих животных подавление функции щитовидной железы, угнетение продукции тироксина. Одновременно наступает хорошо выраженная тиреотропная реакция: коллоид в фолликулах исчезает, увеличивается высота эпителия, развивается гипертрофия железы (1-5).

Учитывая применение производных тиомочевины (тиоурацила и метилтиоурацила) при лечении базедовой болезни, представляет интерес вопрос о скорости восстановления метаморфогенной активности щитовидной железы по прекращении введения этих препаратов. Особенно нас интересовало, можно ли ускорить процесс накопления гормона в железе, ранее измененной под влиянием метилтиоурацила, при введении тиреоидина — препарата, способствующего накоплению коллоида в фолликулах железы.

Для решения этих вопросов были поставлены опыты на взрослых самцах крысы и на цыплятах в возрасте 4 суток.

Опыты на крысах. Группе крыс скармливался метилтиоурацил в течение 8 дней по 25 мг в день. Начиная с 9-го дня, по прекращении введения метилтиоурацила, часть крыс начала получать тиреоидин в дозе 50 мг в день на протяжении 4, 6, 8 и 10 дней. Остальным крысам тиреоидин не давался, и они служили контролем. У всех крыс учитывались вес щитовидных желез, высота эпителия фолликулов, количество коллоида и метаморфогенная активность. Животные всех групп убивались в один день. Это стало возможным потому, что отдельные группы крыс вступали в опыт в разное время с таким расчетом, чтобы длительность введения метилтиоурацила была у всех животных одинакова, но различно было бы время, прошедшее после прекращения введения этого препарата. Результаты опыта сведены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что дача тиреоидина привела не только к ускоренному исчезновению гипертрофии щитовидной железы, ранее вызванной введением метилтиоурацила, но и к падению веса железы ниже нормы. Также резко уменьшилась высота эпителия фолликулов. Как показал гистологический анализ, накопление коллоида шло быстрее всего опять-таки в группе крыс, получавших тиреоидин. Однако, несмотря на такое свое действие, тиреоидин, вместе с тем, отчетливо затормозил ход восстановления метаморфогенной активности щитовидной железы. Этот своеобразный эффект был особенно выражен в первые 8 дней введения этого препарата.

## Опыты на крысах

Характер воздействия	Вес щитовидных желез в мг на 100 г веса тела	Высота эпителия в $\mu$	Метаморфогенная активность	
			укорочение кишечника в %	уменьшение веса кишечника в %
Без воздействия . . . . .	13,7	16,6	28,2	24,4
Метилтиоурацил в течение 8 дней . . . . .	18,6	—	4,5	—2,6
Метилтиоурацил в течение 8 дней, затем 4 дня без воздействия . . . . .	18,5	18,1	14,2	15,2
Метилтиоурацил в течение 8 дней, затем 4 дня тиреоидин . . . . .	8,7	9,41	1,5	—8,6
Метилтиоурацил в течение 8 дней, затем 6 дней без воздействия . . . . .	16,4	17,12	22,6	26,9
Метилтиоурацил в течение 8 дней, затем 6 дней тиреоидин . . . . .	9,3	9,06	11,3	13,6
Метилтиоурацил в течение 8 дней, затем 8 дней без воздействия . . . . .	14,03	16,6	26,09	29,6
Метилтиоурацил в течение 8 дней, затем 8 дней тиреоидин . . . . .	7,5	7,82	10,9	13,04
Метилтиоурацил в течение 8 дней, затем 10 дней без воздействия . . . . .	11,8	15,19	30,3	29,4
Метилтиоурацил в течение 8 дней, затем 10 дней тиреоидин . . . . .	6,3	7,3	23,8	21,5

Примечание. В каждой группе было по 3 крысы.

Опыты на цыплятах. Большой группе цыплят мы вводили непосредственно в зоб водную суспензию метилтиоурацила \* 3 раза в день в течение 8 дней. Дневная доза 10 мг. Начиная с 9-го дня опыта, после прекращения введения препарата, часть цыплят начала получать в течение 4 и 8 дней тиреоидин 1 раз в день в дозе 10 мг. Другие цыплята после прекращения введения метилтиоурацила оставались без дальнейшего воздействия, т. е. не получали тиреоидина. Эти цыплята служили контрольными к первым. Спустя 4 и 8 дней после введения тиреоидина цыплята убивались, щитовидные железы частью фиксировались, частью шли на имплантацию головастикам. Параллельно и одновременно исследовались железы контрольных цыплят и нормальных. Результаты сведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что железы цыплят, получавших 8 дней метилтиоурацил, характеризовались почти полным отсутствием метаморфогенной активности. Но уже спустя 4 дня после прекращения введения метилтиоурацила одновременно с накоплением коллоида в щитовидных железах произошло восстановление нормальной метаморфогенной активности. Дача же тиреоидина цыплятам в течение первых 4 дней после прекращения введения метилтиоурацила привела к четкому торможению процесса накопления метаморфогенного начала в щитовидной железе. Щитовидные железы опытных цыплят, т. е. получавших тиреоидин, вызвали метаморфогенный эффект в 2 раза более слабый по сравнению с железами контрольных особей, несмотря на одинаковую с ними гистологическую структуру. Такое действие тиреоидина, однако, уже не проявляется при более длительном его введении. Спустя 8 дней после прекращения введения метилтиоурацила и начала скармливания тиреоидина щитовид-

\* Авторы выражают свою признательность проф. Н. И. Шерешевскому за любезное предоставление метилтиоурацила.

## Опыты на цыплятах

Характер воздействия	Число цыплят	Вес щитовидных желез в мг на 100 г веса тела	Высота эпителия в $\mu$	Метаморфогенная активность	
				укорочение кишечника в %	уменьшение веса кишечника в %
Метилтиоурацил в течение 8 дней . . . . .	9	16,4	8,67	2,4	9,7
Нормальный контроль . . . . .	10	8,8	5,10	50,8	72,5
Метилтиоурацил в течение 8 дней, начиная с 9-го дня по 12-й тиреоидин . . . . .	11	11,2	3,44	22,7	46
Контроль. Метилтиоурацил 8 дней. С 9-го дня по 12-й оставлены без воздействия . . . . .	10	12,6	3,74	49,2	77,1
Нормальный контроль (без всякого воздействия)	12	9,9	4,55	50,6	75,6
Метилтиоурацил 8 дней. Начиная с 9-го дня по 16-й тиреоидин . . . . .	14	9,1	3,1	39,4	64,5
Контроль. Метилтиоурацил 8 дней. С 9-го дня по 16-й оставлены без воздействия . . . . .	11	8,7	3,28	43,5	64,5
Нормальный контроль (без всякого воздействия)	12	8,2	4,1	38,2	63,6

ные железы цыплят уже не отличаются по своей биологической активности от желез контрольных и нормальных животных. Следовательно, тормозящее действие тиреоидина на процесс восстановления биологической активности щитовидных желез, ранее возбужденных метилтиоурацилом, проявляется лишь в первые дни после прекращения введения антигипотиреоидного препарата. Можно ожидать, что интенсивность и длительность этого эффекта, вызываемого тиреоидином, будет изменяться в зависимости от дозы метилтиоурацила, от длительности его введения и, возможно, от дозы тиреоидина.

Итак, в опытах на крысах и цыплятах было показано, что если обычно дача тиреоидина ведет к обогащению щитовидной железы коллоидом (особенно у крыс) и одновременно к увеличению ее метаморфогенной активности, то вскоре после прекращения введения метилтиоурацила тиреоидин, стимулируя выработку коллоида, вместе с тем тормозит процесс обогащения желез гормонами. Получается впечатление, что тиреоидин в этих опытах способствовал отложению неполноценного коллоида, т. е. содержащего мало гормона,— феномен, описанный нами ранее в связи с другими опытами (6,7).

Наши данные согласуются с указаниями Dempsey (8) о том, что в щитовидной железе крыс, ранее получавших в течение 3—6 недель тиреоидин, затем 7—15 дней один тиреоидин, содержится коллоид с ненормальной и слабой флуоресценцией. Теперь, на основании наших опытов мы можем утверждать, что такой ненормальной флуоресценции коллоида в железе соответствует и низкая биологическая активность щитовидной железы, что было обнаружено в тесте на головастиках.

Чем объяснить описанное в настоящей статье извращение действия тиреоидина? Возможно, что это явление связано с усилением фиксации метилтиоурацила в щитовидной железе под влиянием тиреоидина. Вследствие этого коллоид, накапливающийся первое время в железе, благодаря действию тиреоидина, должен быть беден гормонами, поскольку оставшийся в железе метилтиоурацил тормозит синтез тироксина.

Полученные нами данные могут, как нам кажется, представить интерес и для клиники, учитывая применение метилтиоурацила при терапии базедовой болезни. Наши опыты наводят на мысль о целесо-

образности проведения временных перерывов в даче метилтиоурацила больным, вводя вместо него некоторое время тиреоидин или близкий к нему препарат. Тем самым можно будет уменьшить общее количество метилтиоурацила, вводимого больному в процессе лечения, и ослабить излишнюю васкуляризацию и гипертрофию щитовидной железы, вызываемые дачей одного метилтиоурацила. Все эти предположения, опирающиеся лишь на эксперименты, проведенные на крысах и цыплятах, конечно, носят гипотетический характер. Они требуют опытной проверки, тем более, что речь идет о введении тиреоидина страдающим базедовой болезнью.

**Примечание.** В работе, опубликованной в 1947 г., А. Войткевич<sup>(9)</sup> также указывает на то, что после дачи в течение 10 дней тиреоидина крысам, ранее получавшим 10 дней большие дозы тиоурацила (1% к пище), щитовидные железы не восстанавливали своей метаморфогенной активности. Эти факты, однако, не тождественны с данными, найденными нами. Дело в том, что А. Войткевич отмечает, что неактивные железы в его опытах характеризовались выраженной гипертрофией и гиперплазией. Это говорит о том, что тиреоидин не оказал вообще своего типичного действия на структуру щитовидной железы, ранее измененной под влиянием тиоурацила. Мы же в своих опытах отмечаем, что тиреоидин, будучи введен в организм после прекращения дачи метилтиоурацила, дает обычный для себя эффект, как то: понижение высоты эпителия фолликулов, накопление в них коллоида, падение веса железы. Однако вместе с тем, на первых порах своего введения тиреоидин дает парадоксальное явление: вместо ускорения процесса восстановления метаморфогенной активности железы — явно тормозит его.

Саратовский государственный университет  
им. Н. Г. Чернышевского

Поступило  
25 X 1948

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> C. MacKenzie and J. MacKenzie, *Endocrinol.*, **32**, 185 (1943). <sup>2</sup> E. Astwood, J. Sullivan, A. Bissell and R. Tyslowitz, *ibid.*, **32**, 210 (1943). <sup>3</sup> Я. Кабак и А. Рабкина, *Бюлл. exper. биол. и мед.*, **20**, 61 (1945). <sup>4</sup> Я. Кабак, А. Беэр и А. Рабкина, там же, **21**, 37 (1946). <sup>5</sup> А. Войткевич, там же, **23**, 61 (1947). <sup>6</sup> П. Вундер и И. Иванова, *ДАН*, **56**, 333 (1947). <sup>7</sup> П. Вундер, *Бюлл. exper. биол. и мед.*, **25**, 367 (1948). <sup>8</sup> E. Dempsey, *Endocrinol.*, **34**, 27 (1944). <sup>9</sup> А. Войткевич. *Изв. АН СССР, сер. биол.*, **2**, 177 (1947).